

糖尿病与急性缺血性卒中静脉溶栓预后的相关性分析

张春阳 张会岭 石秋艳 李艳玲 马晨

【摘要】 根据是否合并糖尿病将 153 例急性缺血性卒中患者分为糖尿病组和非糖尿病组,观察两组患者一般特征和预后,多因素逐步法 Logistic 回归分析评价糖尿病与静脉溶栓预后关联性。结果显示,糖尿病组患者溶栓治疗后 90 d 获得良好预后比例低于非糖尿病组(26.83%对 41.96%; $\chi^2 = 11.692$, $P = 0.001$);Logistic 回归分析提示糖尿病与缺血性卒中预后不良存在关联性($OR = 1.224$, 95%CI: 1.034 ~ 1.449; $P = 0.019$)。糖尿病与急性缺血性卒中静脉溶栓治疗患者预后不良呈高度相关。

【关键词】 糖尿病; 脑缺血; 组织型纤溶酶原激活物; 回归分析

Analysis of correlation between diabetes and prognosis in thrombolytic patients with acute ischemic stroke

ZHANG Chun-yang¹, ZHANG Hui-ling², SHI Qiu-yan¹, LI Yan-ling¹, MA Chen³

¹Neurological Intensive Care Unit, Hebei United University Affiliated Hospital, Tangshan 063000, Hebei, China

²Department of Ophthalmology, Qian'an Hospital of Traditional Chinese Medicine, Qian'an 064400, Hebei, China

³Department of Neurology, Tianjin Fifth Central Hospital, Tianjin 300450, China

Corresponding author: ZHANG Chun-yang (Email: zcyycy1979@163.com)

【Abstract】 A total of 153 patients with acute ischemic stroke were divided into diabetes group and non-diabetes group. Baseline characteristics and prognosis were observed and compared between patients of the 2 groups. The correlation between diabetes and outcome after intravenous thrombolysis was analyzed by multivariate stepwise Logistic regression analysis. The results showed that the patients in diabetes group accounted for less favorable outcome than that in non-diabetes group (26.83% vs 41.96%; $\chi^2 = 11.692$, $P = 0.001$) at 90 d after thrombolytic treatment. Logistic regression analysis indicated that diabetes was relevant to unfavorable outcome of ischemic stroke ($OR = 1.224$, 95% CI: 1.034–1.449; $P = 0.019$). The results illustrate that diabetes is highly relevant to unfavorable outcome of thrombolytic patients with acute ischemic stroke.

【Key words】 Diabetes mellitus; Brain ischemia; Tissue plasminogen activator; Regression analysis

This study was supported by Tangshan Science and Technology Plan Project of Hebei Province (No. 13130206a).

脑卒中目前是全球成人病残率和病死率仅次于肿瘤的脑血管疾病,其中缺血性卒中占 43% ~ 79%^[1]。溶栓治疗是能使阻塞脑血管再通的主要方

法,可明显改善患者预后^[2]。但有多种因素能够影响溶栓药物疗效,尽管许多研究结果均将糖尿病作为溶栓患者预后不良的独立危险因素,但是糖尿病是否在这一病理过程中发挥作用,尚存争议。笔者对 2010 年 1 月 1 日–2013 年 12 月 31 日河北联合大学附属医院和天津市第五中心医院诊断与治疗的糖尿病合并缺血性卒中并行静脉溶栓治疗患者的临床资料进行回顾分析,旨在探讨糖尿病是否影响静脉溶栓患者的预后,以为临床提供一些参考信息。

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2014.11.018

基金项目:河北省唐山市科技计划项目(项目编号:13130206a)

作者单位:063000 唐山,河北联合大学附属医院神经重症病房(张春阳,石秋艳,李艳玲);064400 河北省迁安市中医院眼科(张会岭);300450 天津市第五中心医院神经内科(马晨)

通讯作者:张春阳(Email:zcyycy1979@163.com)

资料与方法

一、病例选择

所有入组患者均符合以下条件：(1) 年龄 18 ~ 80 岁。(2) 前循环卒中发病时间 < 4.50 h、后循环卒中发病时间 < 6 h，并于发病时间窗内行重组组织型纤溶酶原激活物(rt-PA)阿替普酶静脉溶栓治疗。(3) 神经功能缺损体征持续 > 1 h，且症状与体征严重[美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分 4 ~ 26 分]。(4) 头部 CT 检查排除颅内出血，同时无早期缺血性卒中低密度改变或其他明显的早期缺血性卒中改变。(5) 患者或家属签署知情同意书。

二、观察方法

1. 静脉溶栓治疗 (1) 治疗药物：阿替普酶粉针剂(规格：50 mg/20 mg)由德国 Boehringer-Ingelheim 公司提供。阿司匹林肠溶片(规格：100 mg/片)购自德国 Bayer 公司。(2) 给药方法：阿替普酶溶栓剂量为 0.90 mg/kg，总剂量 < 90 mg，其中 10% 于 1 min 内快速静脉注射，其余 90% 溶于 100 ml 生理盐水中静脉滴注 1 h。溶栓治疗后 24 h 行头部 CT 检查，排除颅内出血后予抗血小板药物治疗。

2. 疗效评价 于溶栓治疗后 90 d 时，采用改良 Rankin 量表(mRS)评价患者预后：0 ~ 2 分，预后良好；3 ~ 6 分，预后不良(包括死亡)。

3. 统计分析方法 采用 SPSS 17.0 统计软件进行数据分析。计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示，采用两独立样本的 *t* 检验；计数资料以相对数构成比(%)或率(%)表示，行 χ^2 检验；采用多因素逐步法 Logistic 回归分析，评价糖尿病与静脉溶栓治疗预后的关联性。以 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、一般资料

共纳入 153 例患者，根据是否合并糖尿病分为糖尿病合并缺血性卒中组(糖尿病组)或单纯缺血性卒中组(非糖尿病组)。(1) 糖尿病组：41 例患者，男性 22 例，女性 19 例；年龄 41 ~ 80 岁，平均(71.60 ± 12.07) 岁。(2) 非糖尿病组：112 例患者，男性 64 例，女性 48 例；年龄为 32 ~ 80 岁，平均为(63.70 ± 13.61) 岁。两组患者一般特征比较，年龄、高脂血症、既往短暂性脑缺血发作(TIA)或脑卒中病史、入院时血糖水平差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)，其余

表 1 糖尿病组与非糖尿病组患者一般资料的比较*

Table 1. Comparison of baseline characteristics between diabetes and non-diabetes groups*

Item	Diabetes (N = 41)	Non-diabetes (N = 112)	χ^2 or <i>t</i> value	<i>P</i> value
Sex case (%)			0.148	0.700
Male	22 (53.66)	64 (57.14)		
Female	19 (46.34)	48 (42.86)		
Age ($\bar{x} \pm s$, year)	71.60 ± 12.07	63.70 ± 13.61	9.675	0.001
Hypertension case (%)	21 (51.22)	55 (49.11)	0.054	0.817
Systolic pressure ($\bar{x} \pm s$, mm Hg)	150.25 ± 8.12	148.97 ± 6.43	1.568	0.192
Diastolic pressure ($\bar{x} \pm s$, mm Hg)	89.72 ± 11.83	91.31 ± 16.44	0.960	0.122
Atrial fibrillation case (%)	9 (21.95)	23 (20.54)	0.036	0.849
NIHSS ($\bar{x} \pm s$, score)	17.00 ± 5.47	16.00 ± 3.13	1.225	0.288
Smoking case (%)	13 (31.71)	35 (31.25)	0.003	0.957
Prior stroke or TIA case (%)	16 (39.02)	24 (21.43)	4.813	0.028
Onset-to-treatment time ($\bar{x} \pm s$, min)	199.42 ± 64.61	201.53 ± 71.51	2.449	0.070
Hyperlipemia case (%)	33 (80.49)	63 (56.25)	7.543	0.006
Anti-platelet aggregation case (%)	11 (26.83)	32 (28.57)	0.045	0.832
Hemorrhagic transformation case (%)	2 (4.88)	6 (5.36)	0.014	0.906
Admission glucose ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	13.84 ± 2.37	7.13 ± 1.66	8.218	0.001

**t* test for comparison of age, systolic pressure, diastolic pressure, NIHSS, onset-to-treatment time, admission glucose, and χ^2 test for comparison of others. NIHSS, National Institute of Health Stroke Scale, 美国国立卫生研究院卒中量表; TIA, transient ischemic attack, 短暂性脑缺血发作

各项资料差异均无统计学意义($P > 0.05$, 表 1)。

二、疗效评价

治疗后第 90 天时神经功能缺损程度评价显示，糖尿病组预后良好者 11 例占 26.83%、非糖尿病组 47 例占 41.96%，组间差异有统计学意义($P = 0.001$, 表 2)。以治疗后第 90 天时 mRS 评分为因变量(mRS 评分 ≤ 2 分赋值 0、> 2 分赋值 1)，分别以年龄、既往短暂性脑缺血发作或脑卒中病史、高脂血症、入院时血糖水平、糖尿病为自变量进行多因素逐步法 Logistic 回归分析，结果显示，糖尿病为阿替普酶溶栓治疗患者预后不良影响因素($P = 0.019$; 表 3.4)。

讨 论

糖尿病是严重威胁人类健康的代谢性疾病，糖尿病患者并发脑卒中的风险是非糖尿病患者的 4 ~ 5 倍^[3]，且为急性缺血性卒中患者溶栓治疗预后不

表 2 溶栓治疗第 90 天时糖尿病组与非糖尿病组患者预后的比较 例(%)

Table 2. Comparison of prognosis at 90 d after thrombolytic treatment between diabetes and non-diabetes groups case (%)

Group	N	Favorable outcome	Unfavorable outcome	χ^2 value	P value
Diabetes	41	11 (26.83)	30 (73.17)	11.692	0.001
Non-diabetes	112	47 (41.96)	65 (58.04)		

表 3 糖尿病对溶栓预后影响的单因素 Logistic 回归分析

Table 3. Univariate Logistic regression analysis of factors influencing the prognosis of thrombolysis

Variable	b	SE	Wald χ^2	P value	OR value	95%CI
Sex	0.186	0.185	1.008	0.315	1.204	0.838-1.732
Age	0.041	0.094	8.263	0.003	1.723	1.311-2.410
Hypertension	0.140	0.296	0.224	0.636	1.150	0.644-2.054
Atrial fibrillation	0.143	0.206	0.043	0.836	1.044	0.697-1.562
NIHSS	0.025	0.037	0.483	0.487	0.975	0.247-1.702
Smoking	0.329	0.534	0.380	0.537	1.390	0.475-1.831
Prior stroke or TIA	0.394	0.189	4.363	0.037	1.674	1.466-1.976
Onset-to-treatment time	0.552	0.345	2.562	0.109	1.736	0.519-1.933
Anti-platelet aggregation	0.649	0.468	1.925	0.165	1.913	0.537-1.912
Hyperlipemia	1.364	0.369	5.883	0.015	1.043	1.728-7.521
Hemorrhagic transformation	0.032	0.171	0.035	0.851	1.033	0.377-1.989
Admission glucose	0.746	0.438	6.212	0.004	1.748	1.735-1.817
Diabetes	0.861	0.290	17.491	0.000	2.434	1.563-3.891

NIHSS, National Institute of Health Stroke Scale, 美国国立卫生研究院卒中量表; TIA, transient ischemic attack, 短暂性脑缺血发作

表 4 糖尿病对溶栓预后影响的多因素逐步法 Logistic 回归分析

Table 4. Multivariate stepwise Logistic regression analysis of factors influencing the prognosis of thrombolysis

Variable	b	SE	Wald χ^2	P value	OR value	95%CI
Age	0.017	0.014	1.515	0.218	1.017	0.990-1.046
Prior stroke or TIA	0.491	0.416	1.394	0.238	1.635	0.723-3.696
Hyperlipemia	1.026	0.697	2.168	0.141	2.790	0.712-10.933
Admission glucose	0.925	0.693	1.781	0.182	2.522	0.648-9.815
Diabetes	0.202	0.086	5.495	0.019	1.224	1.034-1.449
Constant	0.316	1.312	0.058	0.810	1.371	

TIA, transient ischemic attack, 短暂性脑缺血发作

良的预测因素之一^[4],但二者之间的因果关系尚无明确的临床证据。Nikneshan 等^[5]对 12 686 例急性缺血性卒中患者进行回顾分析,其中 3228 例(25.45%)存在糖尿病病史,与单纯急性缺血性卒中患者相比,糖尿病合并缺血性卒中患者预后不良(24.30% 对 31.10%; RR=0.900, 95% CI: 0.820 ~

0.980, P=0.010);但两组患者出血转化发生率相近(12.60% 对 12.50%; RR = 1.010, 95% CI: 0.720 ~ 1.400, P=0.930)。其结果已经动脉溶栓治疗相关临床试验所证实。例如:Arnold 等^[6]对 389 例动脉溶栓治疗患者的诊断与治疗经过进行总结,发现合并糖尿病或入院时血糖水平升高虽不影响缺血性卒中患者闭塞之脑血管再通,但却为其预后不良的独立预测因素,而且入院时血糖水平升高与症状性出血性卒中发病具有关联性(OR = 1.187, 95% CI: 1.021 ~ 1.187; P=0.021)。Desilles 等^[7]对 54 项阿替普酶溶栓治疗临床试验的 Meta 分析显示,既往有糖尿病病史和入院时血糖水平升高与缺血性卒中预后不良存在关联性,即入院时血糖水平越高、症状性出血发病率越高、预后越差;他们指出:入院时血糖水平可能是缺血性卒中严重程度的标志。但是 Reiter 等^[8]认为,既往有糖尿病病史的缺血性卒中患者能够从溶栓治疗中获益,不应被排除在溶栓治疗之外。Fuentes 等^[9]开展的一项临床研究,根据糖尿病和既往缺血性卒中病史分为既往有脑卒中病史的糖尿病组、既往无脑卒中病史的糖尿病组、既往有脑卒中病史的非糖尿病组和既往无糖尿病且无脑卒中病史组,其结果显示:合并糖尿病和既往有脑卒中病史的急性缺血性卒中患者的溶栓治疗效果和出血风险均与其他各组相似(P = 0.427)。Mishra 等^[10]采取与 Fuentes 等^[9]相似的研究方法对 29 500 例缺血性卒中患者进行回顾分析,发现无论是否合并糖尿病或既往有无脑卒中病史,亦或二者并存,其溶栓治疗效果均无明显差异(P = 0.500)。本研究通过对糖尿病合并缺血性卒中和单纯缺血性卒中患者的单因素分析显示,合并糖尿病的缺血性卒中患者发病年龄高、脂质代谢紊乱发生率高,更易发生脑血管病,而且入院时血糖水平升高更明显。溶栓治疗的严重并发症是颅内出血转化,本研究两组患者出血转化发生率无明显差异,可能与选择的样本量较小有关;以 mRS 评分作为预后评价标准时,多因素逐步法 Logistic 回归分析显示:入院时血糖水平与预后不良并无关联性,考虑与两组患者缺血性卒中急性期血糖水平均应激性升高有关;而合并糖尿病的缺血性卒中患者与发病 90 天时的预后不良具有一定关联性。

影响糖尿病合并缺血性卒中患者静脉溶栓治疗预后的机制可能与以下因素有关:(1)长期血糖水平异常可对脑血管造成一定损伤,影响闭塞脑血

管的早期再通。而且血糖水平升高可以破坏血管内皮和基底膜,使血管脆性和血-脑屏障通透性显著增加,从而加重脑组织损伤和出血转化^[11]。(2)提高纤溶酶原激活物抑制物-1(PAI-1)水平,继而抑制重组组织型纤溶酶原激活物的活化^[12]。(3)增加血管内酸性产物和氧自由基的产生,促进皮质醇分泌、乳酸蓄积,导致脑组织酸中毒,使患者对溶栓治疗的反应性降低^[13]。近期研究表明,胰岛素控制急性缺血性卒中患者血糖水平并不能改善神经功能、降低病死率^[14-15]。但是,糖尿病合并缺血性卒中患者在实行溶栓治疗前须严格控制血糖水平,且短期应用胰岛素控制血糖水平可减小溶栓后梗死灶面积和水肿程度、增加缺血组织之再灌注^[16]。本研究结果表明,糖尿病与缺血性卒中静脉溶栓治疗患者预后不良具有一定关联性,但不增加出血转化发生率;由于样本量较小,二者之间的关联性尚待进一步的大样本临床试验加以证实。

参 考 文 献

- [1] Peng B, Cui LY. Treatment for acute ischemic stroke: new evidence from China. *Chin Med J*, 2013, 126:3403-3404.
- [2] Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D, Larrue V, Lees KR, Medeghri Z, Machnig T, Schneider D, von Kummer R, Wahlgren N, Toni D; ECASS Investigators. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med*, 2008, 359:1317-1329.
- [3] Putaala J, Liebkind R, Gordin D, Thorn LM, Haapaniemi E, Forsblom C, Groop PH, Kaste M, Tatlisumak T. Diabetes mellitus and ischemic stroke in the young: clinical features and long-term prognosis. *Neurology*, 2011, 76:1831-1837.
- [4] Zhang DJ, Li X. Effect of diabetes on the prognosis of ischemic stroke. *Tianjin Yi Yao*, 2012, 40:520-521. [张东菊, 李新. 糖尿病对缺血性脑卒中预后的影响. *天津医药*, 2012, 40:520-521.]
- [5] Niknesan D, Raptis R, Pongmoragot J, Zhou L, Johnston SC, Saposnik G; Investigators of the Registry of the Canadian Stroke Network (RCSN); Stroke Outcomes Research Canada (SORCan) Working Group. Predicting clinical outcomes and response to thrombolysis in acute stroke patients with diabetes. *Diabetes Care*, 2013, 36:2041-2047.
- [6] Arnold M, Mattle S, Galimanis A, Kappeler L, Fischer U, Jung S, De Marchis GM, Gralla J, Mono ML, Brekenfeld C, Meier N, Nedelchev K, Schroth G, Mattle HP. Impact of admission glucose and diabetes on recanalization and outcome after intra-arterial thrombolysis for ischemic stroke. *Stroke*, 2012. [Epub ahead of print]
- [7] Desilles JP, Meseguer E, Labreuche J, Lapergue B, Sirimarco G, Gonzalez-Valcarcel J, Lavallée P, Cabrejo L, Guidoux C, Klein I, Amarencu P, Mazighi M. Diabetes mellitus, admission glucose, and outcomes after stroke thrombolysis: a registry and systematic review. *Stroke*, 2013, 44:1915-1923.
- [8] Reiter M, Teuschl Y, Matz K, Seyfang L, Brainin M; Austrian Stroke Unit Registry Collaborators. Diabetes and thrombolysis for acute stroke: a clear benefit for diabetics. *Eur J Neurol*, 2014, 21:5-10.
- [9] Fuentes B, Martínez-Sánchez P, Alonso de Leciana M, Simal P, Reig G, Díaz-Otero F, Masjuán J, Egido J, Vivancos J, Gil-Núñez A, Díez-Tejedor E; Madrid Stroke Network. Diabetes and previous stroke: hazards for intravenous thrombolysis? *Eur J Neurol*, 2012, 19:587-593.
- [10] Mishra NK, Ahmed N, Davalos A, Iversen HK, Melo T, Soinne L, Wahlgren N, Lees KR; SITS and VISTA collaborators. Thrombolysis outcomes in acute ischemic stroke patients with prior stroke and diabetes mellitus. *Neurology*, 2011, 77:1866-1872.
- [11] Machumpurath B, Davis SM, Yan B. Rapid neurological recovery after intravenous tissue plasminogen activator in stroke: prognostic factors and outcome. *Cerebrovasc Dis*, 2011, 31:278-283.
- [12] Konieczynska M, Fil K, Bazanek M, Undas A. Prolonged duration of type 2 diabetes is associated with increased thrombin generation, prothrombotic fibrin clot phenotype and impaired fibrinolysis. *Thromb Haemost*, 2013, 111:685-693.
- [13] Poppe AY, Majumdar SR, Jeerakathil T, Ghali W, Buchan AM, Hill MD; Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study Investigators. Admission hyperglycemia predicts a worse outcome in stroke patients treated with intravenous thrombolysis. *Diabetes Care*, 2009, 32:617-622.
- [14] Bellolio MF, Gilmore RM, Ganti L. Insulin for glycaemic control in acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014, 1:CD005346.
- [15] Ntaios G, Papavasileiou V, Bargiota A, Makaritsis K, Michel P. Intravenous insulin treatment in acute stroke: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Stroke*, 2014, 9:489-493.
- [16] Fan X, Ning M, Lo EH, Wang X. Early insulin glycaemic control combined with tPA thrombolysis reduces acute brain tissue damages in a focal embolic stroke model of diabetic rats. *Stroke*, 2013, 44:255-259.

(收稿日期:2014-09-10)

· 癫痫小知识 ·

苯巴比妥的发现

1864年,巴比妥酸在比利时的一个实验室里合成。至1912年,其同类药物苯巴比妥仅作为镇静催眠药物广泛应用于临床。同年,德国Freiburg大学一位年轻的值班住院医师 Alfred Hauptmann 正在病房睡觉,被一位患者夜间癫痫发作吵醒,他给予苯巴比妥(鲁米那),想让这位喧闹不安的患者入睡,却发现这位患者服药后癫痫发作得到有效控制。此后,他又选择病情严重、对高剂量溴化剂(当时认为最有效的抗癫痫药物)治疗无效的癫痫患者,给予苯巴比妥治疗,所有患者均获得很好的治疗效果,苯巴比妥的抗癫痫作用就这样偶然间被发现。至1934年,苯巴比妥已经取代溴化剂成为全世界一线抗癫痫药物,而 Alfred Hauptmann 的这一发现使他成为了倡导细致临床医学观察的楷模。